铁死亡与炎症性肠病的研究进展

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0698

蒲瑜[1] 张吉翔[2] 董卫国[2*]

基金项目：国家自然科学基金项目（81870392）
1.430060 湖北省武汉市，武汉大学人民医院全科医学科
2.430060 湖北省武汉市，武汉大学人民医院消化内科
*通信作者：董卫国，教授，博士生导师；Email：dongweiguo@whu.edu.cn

【摘要】炎症性肠病（IBD）是一组慢性非特异性胃肠道炎症性疾病，其病因和发病机制可能与环境、基因易感性、肠道微生物群和免疫反应相关。铁死亡是近年来发现的一种铁依赖的脂质氢过氧化物累积所致的细胞死亡，受到包括谷胱甘肽（GSH）和谷胱甘肽过氧化物酶 4（GPx4）的脂质修复系统的严密调控。研究表明，IBD 患者受损的肠道可表现出铁沉积、GSH 耗竭、GPx4 失活和脂质过氧化（LPO）等铁死亡的基本特征。此外，操纵铁死亡的关键基因可以改变 IBD 的进展、严重程度甚至发病率。本文概述了铁死亡的基本机制，并就近年来铁死亡的相关信号通路在 IBD 中的研究展望予以综述，为未来临床 IBD 的治疗提供新方向。
【关键词】炎症性肠病；铁死亡；活性氧；脂质过氧化

Research progress of ferroptosis and inflammatory bowel disease

Pu Yu[1], Zhang Jixiang[2], Dong Weiguo[2]*
1.Department of General Practice, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China
2.Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China
**Corresponding author: DONG Weiguo, Professor, Doctoral supervisor；Email: dongweiguo@whu.edu.cn*

【Abstract】Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic non-specific inflammatory conditions of the gastrointestinal tract, whose pathogenic factors and pathogenesis may be related to the environmental, susceptibility gene, gut microbiota and immune response. Ferroptosis, a new cell death, is typically accompanied by iron accumulation and lipid peroxidation and is tightly regulated by a lipid repair system including glutathione (GSH) and glutathione peroxidase 4 (GPx4). Increasing studies have enlightened that the fundamental features of ferroptosis, including iron deposition, GSH exhaustion, GPx4 inactivation, and lipid peroxidation, are manifested in the injured gastrointestinal tract in IBD patients. Furthermore, manipulation of the critical ferroptotic genes could alter the progression, severity, or even morbidity of IBD. In this review, we summarize the basic mechanism of ferroptosis and review the research prospect of ferroptosis signal pathways in IBD in recent years, to provide a new direction for the treatment of IBD in the future.
【Key words】Inflammatory bowel disease；Ferroptosis；ROS；Lipid Peroxidation

炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）是一组慢性非特异性胃肠道炎症性疾病，包括克罗恩病（Crohn′s disease，CD）和溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）。作为一类多因素多基因相互作用的复杂疾病，其病因和发病机制目前尚不明确，目前普遍认为与环境、基因易感性、肠道微生物群和免疫反应相关[1]。铁死亡（Ferroptosis）是一种铁依赖性的，区别于细胞凋亡、细胞坏死、细胞自噬的新型细胞程序性死亡方式[2]。铁死亡能够激活机体炎症反应，参与炎症反应进程[3]。进一步研究发现，铁死亡通过铁过载、谷胱甘肽（GSH）耗竭、谷胱甘肽过氧化物酶 4（GPx4）失活和脂质过氧化(LPO)参与 IBD 的发生发展过程。本文将对铁死亡的机制以及与 IBD 的相关研究进行综述，为 IBD 寻找治疗靶点提供新的思路和手段。

1　铁死亡概述

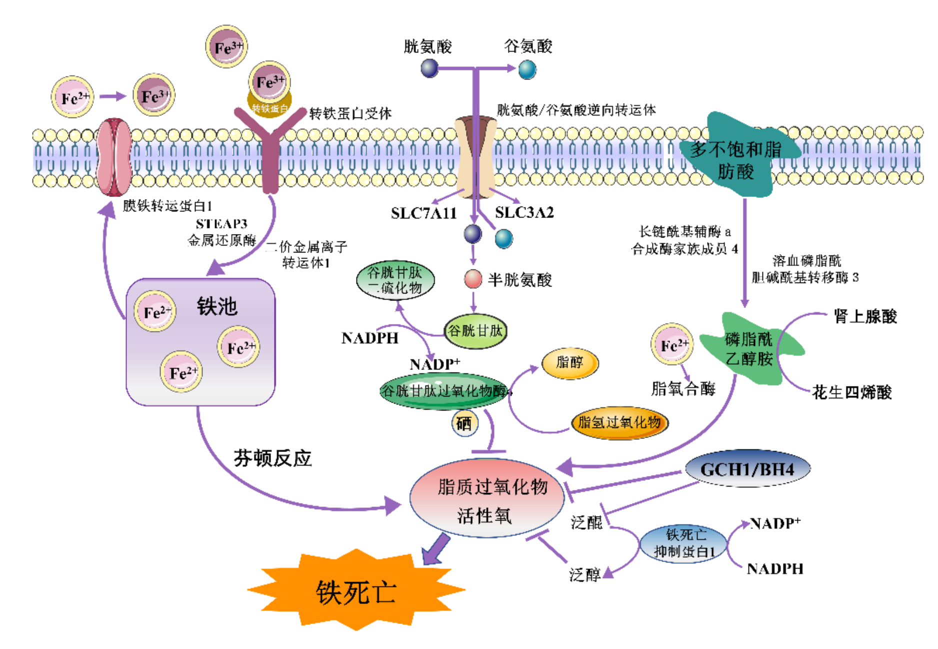
铁死亡是一种可调节性的新型细胞死亡形式。发生过程涉及活性氧（ROS）蓄积和脂质过氧化物形成，即 LPO。研究发现，ROS 产生的氧自由基更易攻击多不饱和脂肪酸（多个双键）这一类含有更多不饱和键的大分子化合物，从而发生 LPO[5]。LPO 分解产生的两种产物 4-羟基壬烯醛（4-HNEs）和丙二醛（MDAs）引起细胞膜中蛋白质和核酸的异常共价修饰，导致细胞膜的脂质双分子层稳定性遭到破坏，细胞膜解体，从而启动细胞铁死亡程序[4-6]。过量的 ROS 主要来源于两个部分：细胞内动态铁池（labile iron pool，LIP）中的二价铁通过芬顿反应或脂氧合酶（LOXs）产生过量的 ROS，GSH/ GPx4 抗氧化防御系统失活或 ROS 的生成超出 GSH/ GPx4 的代偿限度。此外，细胞膜上的多不饱和脂肪酸（PUFA）亦可在相关酶的作用下发生 LPO[5]。

铁死亡是铁依赖过程， 铁有两种氧化态：亚铁(Fe^{2+})和铁(Fe^{3+})。食物中的铁经摄入后在肠道中还原成 Fe^{2+}进入小肠粘膜上皮细胞，吸收入血的 Fe^{2+}经铜蓝蛋白氧化为 Fe^{3+}，Fe^{3+}与血清中的转铁蛋白(TF)结合，在 STEAP3 金属还原酶和二价金属离子转运体 1(divalent metal transporter 1, DMT1)作用下被还原为 Fe^{2+}并储存到动态铁池中，再释放入胞浆[7]。Fe^{2+}储存于铁蛋白轻链 (Ferritin Light Chain, FTL)与铁蛋白重链 1(Ferritin Heavy Chain1, FTH1)组成的铁蛋白复合物中,多余的 Fe^{2+}则由膜铁转运蛋白 1(ferroportin1, Fpn1)将其氧化成 Fe^{3+}出胞，参与体内铁再循环维持细胞内铁稳态。同时细胞内游离的 Fe^{2+}是 LOXs 的辅助因子，而 LOXs 是铁死亡的核心因素[6]。细胞内铁代谢关键蛋白功能失调或铁稳态被破坏，都将引起 ROS 蓄积，从而导致铁死亡。GPx4 通过将有毒的脂氢过氧化物（L-OOH）转化为无毒脂醇（L-OH）来降低脂质过氧化物的毒性，保护膜脂双层，预防铁死亡[8]。在这个过程中，NADPH 减少以充当电子供体，故检测 NADPH 的丰度可用于预测铁死亡的发生[9]。GSH 作为 GPx4 的辅助因子，可防止 ROS 的积累，GSH 的缺失也可能间接抑制 GPx4 的功能[10]。胱氨酸/谷氨酸逆向转运体（Xc-）是由亚基 SLC7A11 和 SLC3A2 以二硫键组成的异二聚体，介导细胞内谷氨酸和细胞外胱氨酸进行 1：1 交换。胞内胱氨酸迅速转化为 GSH 的合成原料的半胱氨酸[11]。总的来说，通过抑制 GSH 耗竭或补充 GSH 含量，提高 GPx4 活性，可抑制细胞发生铁死亡。

研究发现，铁死亡的灵敏度与脂质代谢失衡密切相关, 游离的 PUFA 必须被酯化成膜磷脂并经过氧化才能传递铁死亡信号，脂质组学研究表明含有花生四烯酸（Aa）和肾上腺酸（AdA）的磷脂酰乙醇胺（PEs）是被氧化并导致细胞铁死亡的关键磷脂[5]。细胞膜中 PUFA 的生物合成和重构需要长链酰基辅酶 a 合成酶家族成员 4 （ACSL4）和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 （LPCAT3）参与，ACSL4 将 Aa 和 AdA 分别合成花生四烯酰 CoA（AA-CoA）和肾上腺酰 CoA（AdACoA），后两者进一步通过 LPCAT3 参与 PEs 等膜磷脂的合成。这些合成的膜上长链 PUFA 可通过 Fe^{2+}，由 LOXs 催化氧化生成有害的 PEAA-OOH 和 PE-AdA-OOH，从而诱导细胞发生铁死亡，因此，ACSL4 和 LPCAT3 被认为是调控铁死亡的关键酶[12]。

此外，铁死亡抑制蛋白 1（FSP1，也称为 AIFM2)主要在质膜上，作为氧化还原酶通过 NAD(P)H 催化将泛醌(CoQ_{10})还原为泛醇($CoQ_{10}H2$)， $CoQ_{10}H2$ 作为亲脂性自由基捕获抗氧化剂，来对抗 LPO 自由基，从而抑制铁死亡的发生[13]。最近的研究表明，三磷酸鸟苷环水解酶-1(GCH1 GTP)是一种有效的铁死亡抑制剂，介导了铁死亡抵抗。GCH1 是参与四氢生物蝶呤(BH4)产生的限速酶，BH4 作为膜抗氧化剂来防止铁死亡[9]。GCH1-BH4 轴通过增加抗氧化剂 BH4 的产生和减少 CoQ_{10} 的丰度来控制 LPO。

越来越多的研究发现，在癌症、退行性疾病、心脏、肾脏和肝脏的 I/R 组织中也出现了铁蓄积、GSH 和 Gpx4 的水平降低、LPO 等铁死亡的特征，铁死亡参与了多种疾病的发生发展[14, 15]。近来，许多研究表明铁死亡与 IBD 的发生发展密切相关。



SLC7A11、SLC3A2：组成亚基；NADPH：还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸； $NADP^+$：烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸；GCH1/BH4：三磷酸鸟苷环水解酶-1/四氢生物蝶呤

图 1 细胞铁死亡通路

2 铁死亡与 IBD

肠黏膜屏障在 IBD 的发病中发挥重要作用[16]。研究发现，UC 患者和实验性结肠炎小鼠的肠黏膜上皮细胞内线粒体缩小、线粒体嵴降低等铁死亡细胞内形态学改变。同时发现， 肠上皮细胞中铁死亡生物标志物 PTGS2 增加[17]，LPO 标志物 ROS、COX2 和 ACSL4 在组织、mRNA 和蛋白水平上高表达[18-20]， 而抑制 ROS 产生的超氧化物歧化酶（SOD）则低表达[20]。

如前所述，铁蓄积、GSH 耗竭、GPx4 失活和 LPO 是铁死亡的基本特征，IBD 患者及小鼠肠组织上皮细胞中表现出铁死亡相关特征。铁死亡的代谢途径分为外源性（转运蛋白依赖途径）和内源性（酶调控途径），最新研究表明铁死亡通过外源性（铁代谢、氨基酸-GSH/GPx4）途径和内源性（内质网应激、Nrf2/HO-1 信号通路、AKT/IKK/P65 和 ERK/IKK/P65 信号级联反应等）途径影响铁死亡的发生，从而调控 IBD。

2.1 外源性途径

2.1.1 铁代谢 体外摄入铁由细胞外 Fe^{3+}进入细胞内转变为 Fe^{2+}，通过芬顿反应或 LOXs 产生过量的 ROS 引起铁死亡。研究发现 IBD 肠道组织中铁含量增加，在细胞铁死亡的芬顿反应中起到重要作用的 Fe^{2+}含量最高，FTL 和 FTH1 的 mRNA 和蛋白水平均明显升高，FTH1 阳性信号主要见于肠上皮细胞，提示铁死亡主要发生在上皮细胞。同时研究表明去铁胺(DFO)可通过螯合过量的游离铁以减少铁死亡，对抗结肠炎[17]。遗传性血色素沉着症以血色沉着症基因(Hfe)的隐性突变为特点，在 Hfe 基因敲除的模型小鼠的结肠组织中 MDA 升高，这表明铁超载促进肠道细胞的氧化损伤。同时，小鼠结肠黏膜损伤，更易患上实验室结肠炎，这表明铁超载在结肠炎的发病中起到了重要的作用，肠道中铁超载引起 ROS 蓄积，并且从而引起细胞铁死亡，可能是结肠炎的致病机制[21]。

临床上，IBD 患者中铁缺乏是最常见的贫血病因，口服铁剂是临床治疗缺铁性贫血的常用方法[22]。然而动物研究发现，口服补铁可能会改变肠道微生物的组成和代谢过程，加重肠道炎症[23, 24]，一项临床研究发现，以 2.99、3.6mg/4184 kJ 划分为低中高度铁剂量摄入组，随着铁剂量摄入的增加，受试者 UC 发病的优势比值越高，即患病风险增加 [25]。不恰当的补铁方式或过量的铁剂摄入通常通过芬顿和哈伯 · 韦斯反应引起 ROS 蓄积，触发氧化应激，引起 LPO，肠上皮细胞受损甚至死亡，破坏肠道黏膜屏障功能，因此，推荐将静脉注射铁剂作为临床活动性 UC、严重贫血和口服铁不耐受患者的初始治疗。甘草素具有抗氧化和抗炎活性，有望成为抗 IBD 的有效药[26]。近期研究发现，对于结肠炎小鼠，补充甘草素可上调铁蛋白的表

达，增加细胞铁的储存，降低细胞铁水平，并进一步抑制结肠炎模型上皮细胞的铁死亡[27]。目前，铁超载通过铁死亡加重肠道黏膜损伤和炎症的研究仍较少，通过探索铁代谢与 IBD 的关系以及相关作用靶点，可以调控细胞铁死亡的发生，为缓解肠黏膜损伤提供新的方向和思路。

2.1.2 GSH/GPx4 GSH/ GPx4 在降低脂质过氧化物的毒性，预防铁死亡方面发挥重要作用，UC 和 CD 患者疾病活动期的肠上皮细胞均表现出 GPx4 活性降低的特征，提示 IBD 与铁死亡有密切联系[17, 28]。进一步研究发现，在 GPx4 降低或缺乏的肠上皮细胞中， ACSL4 通过对 PUFA，尤其是 Aa 的调控，来诱导白介素 6（IL-6）和趋化因子（C-X-C 基序）配体 1（CXCL1）的释放，从而引起炎症。此外， ACSL4 能限制有抗炎作用的 Aa 代谢物（如环氧二十碳三烯酸，EETs）的产生。在动物实验中，与野生型小鼠相比， GPx4 缺失的小鼠更容易发生结肠炎，这突显了 GPx4 对保护肠道免受 LPO 损伤，维持肠道动态平衡的重要作用[28]。最新研究发现潘氏细胞在这一过程起到重要作用[29]。研究发现，纤毛苷(Curculigoside，Cur)通过提高肠上皮细胞 GPx4 对硒的敏感性，促进 GPx4 表达，减轻 DSS 诱导下 UC 小鼠结肠的组织学损伤[18]。同样地，临床研究表明在缺硒人群中适当补充硒可以增强 GPx4 活性，保护细胞发生铁死亡，从而预防 IBD 的发生[30]。铁死亡抑制剂 Liproxstatin-1（Lip-1）通过抑制 LPO，增加 GSH、FSP1 浓度，促使 GPx4 恢复正常水平增强抗铁死亡系统的表达[31]，在研究中也被证实可以改善结肠炎患者症状和 DSS 引起的小鼠结肠炎[19]。近期研究发现，中药方剂芍药汤通过激活 GPx4，抑制结肠上皮细胞发生铁死亡，缓解结肠炎、抑制炎症、恢复肠上皮屏障功能，为中药方剂治疗 IBD 的临床疗效提供了科学依据[32]。

此外，越来越多的证据表明 Nrf2 参与了铁死亡的发生，其可调节 GPx4 等抗氧化反应元件的表达[33]。在 DSS 诱导的结肠炎小鼠肠上皮细胞中，观察到 Nrf2-GPx4 信号通路下调，促进铁死亡发生，Furin 蛋白酶可通过激活 Nrf2-GPx4 信号通路抑制铁死亡保护肠上皮细胞[34, 35]。研究发现柳氮磺吡啶(SAS)通过抑制转运 GSH 合成原料的异二聚体 Xc-活性，从而引起细胞铁死亡[36]，而 SAS 是临床上用于治疗 IBD 的常规药物，通过影响前列腺素的合成过程，进而达到降低炎症反应的作用。通过动物和临床实验进一步探究 SAS 的浓度对 IBD 肠上皮细胞的作用，平衡炎症抑制与铁死亡的关系，有利于更好地提高药物疗效。

2.2 内源性途径

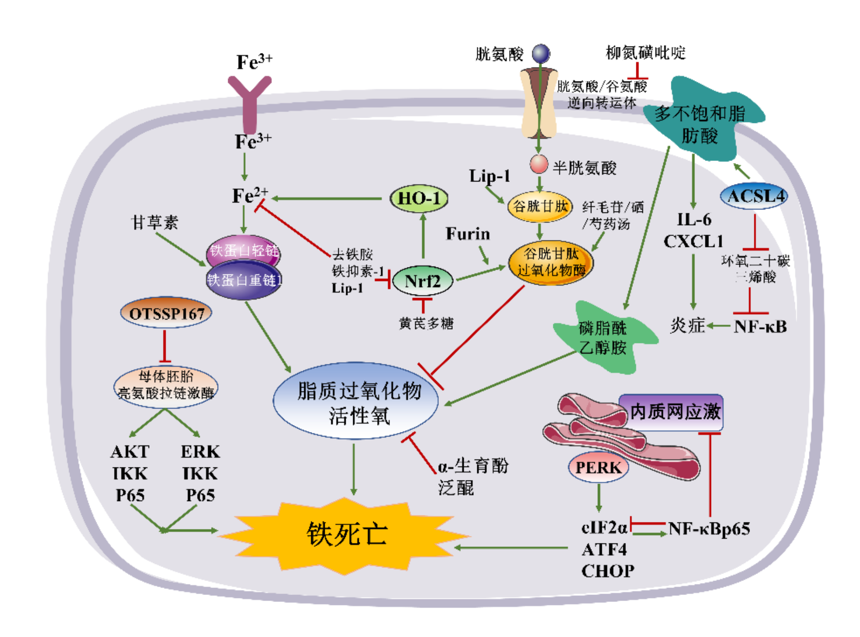
2.2.1 内质网应激 研究表明，内质网应激不仅促进了 UC 的发展，也参与了铁死亡的发生[37]。蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)是内质网应激的主要感受器。RSL3 是 GPx4 的一种抑制剂，研究发现 PERK 抑制剂 GSK414 不仅抑制了 RSL3 诱导细胞内内质网应激信号通路 eIF2α/ATF4/CHOP 的表达，也减少了细胞的铁死亡，从而改善了小鼠的实验性结肠炎。这表明铁死亡通过内质网应激介导的肠上皮细胞死亡来调节 UC[17]。进一步研究发现，磷酸化的 NF-κBp65 与其上有调节因子 eIF2α 相互作用抑制了内质网应激介导的肠上皮细胞的铁死亡[38]，提示 NF-κBp65 可能是 UC 潜在的治疗靶点。

2.2.2 Nrf2/HO-1 信号通路 Nrf2 不仅通过 Nrf2-GPx4 信号通路抑制铁死亡保护肠上皮细胞，也通过 Nrf2/HO-1 通路促进铁死亡发生。一方面，Nrf2 和 HO-1 在小鼠结肠炎中显著上调，从而发挥抗炎和抗氧化的作用[19, 39]，黄芪多糖（APS）可通过抑制该信号通路来预防小鼠结肠炎和人 Caco-2 细胞中铁死亡的发生[40]，推测铁死亡可能通过 Nrf2/HO-1 信号通路调节 DSS 诱导的 UC。另一方面，Nrf2/HO-1 的过度激活通过扰乱铁离子代谢的平衡而导致铁死亡[41, 42]。铁抑素-1(Fer-1)可通过下调 Nrf2/HO-1 表达，并络合不稳定铁池中的 Fe^{2+}，降低游离铁浓度，从而抑制铁死亡，改善结肠炎患者症状和 DSS 引起的小鼠结肠炎[19, 43]。目前 Nrf2/HO-1 信号通路与铁死亡的具体机制尚不明确，有待进一步研究。

2.2.3 AKT/IKK/P65 和 ERK/IKK/P65 信号级联反应 母体胚胎亮氨酸拉链激酶（MELK）调节细胞增殖、凋亡和分化，影响干细胞表型和肿瘤发生[44]。研究发现，在结肠炎患者和小鼠模型上，MELK 表达均高于正常组，MELK 抑制剂 OTSSP167 通过维持肠道微生物正常组成、平衡肠道微生物分布，抑制肠上皮细胞发生铁死亡，降低肠组织中促炎因子的表达，抑制了体内和体外肠道组织中 AKT/IKK/P65 和 ERK/IKK/P65 信号级联反应，对结肠炎小鼠的肠道组织起到了保护作用[45]。铁死亡可能通过磷酸化的 AKT、ERK、IKK 和 P65 对 IBD 肠上皮细胞进行调控，为 IBD 的治疗提供新的角度和思路，MELK 可能是一个潜在的治疗 IBD 的有效靶分子。

2.3 其它

如前所述，细胞膜上的 PUFA 发生 LPO，从而导致铁死亡的发生。既往研究提出，IBD 的发病率增加与饮食中 PUFA（如 Aa）的摄入增加同步[46]。在 CD 患者中进行的大型前瞻性临床试验发现，补充 PUFA 可能会加重腹泻等 IBD 症状，表明肠道稳态紊乱[47]。α-生育酚是维生素 E 水解产物中活性最强的一种，可防止 PUFA 诱导的 LPO、细胞因子的产生和中性粒细胞浸润，一定程度上抑制细胞铁死亡[28]；此外，饮食中直接补充单不饱和脂肪酸 MUFAs，替代细胞膜上易发生 LPO 的 PUFA，可以防止脂质 ROS 的积累，预防铁死亡发生[48]。此外，$CoQ_{10}H2$ 作为亲脂性自由基捕获抗氧化剂，来对抗 LPO 自由基，从而抑制铁死亡的发生。最近一项随机对照试验发现补充 CoQ_{10}，CoQ_{10} 可在 FSP1 作用下被还原成 $CoQ_{10}H2$，使缓解期轻度至中度 UC 患者的炎症得到有效缓解[49]。目前有关于铁死亡与 IBD 的直接临床研究仍较少，但现阶段一系列的研究提出了一个假设，更均衡的饮食(饮食中均衡的铁、硒、CoQ_{10} 和脂肪酸)可能是改善 IBD 症状，维持胃肠道健康，预防 IBD 发生的更好选择。这些观点仍需大量动物实验和临床研究予以证明。



OTSSP167：I 型激酶抑制剂；PERK：蛋白激酶 R 样内质网激酶；ACSL4：长链酰基辅酶 a 合成酶家族成员 4 ；Lip-1：铁死亡抑制剂；Furin：内切蛋白酶

图 2 IBD 细胞中铁死亡调控通路

3　小结和展望

铁死亡作为新发现的细胞死亡模式是目前研究的热点，大量研究表明铁死亡与 IBD 密切相关。本文总结了目前铁死亡调控 IBD 的可能信号通路，通过探索铁死亡的机制和相关作用靶点，可以调控细胞铁死亡的发生，在一定程度上有效缓解实验动物 IBD 的病程进展。但仍有许多问题等待解决：铁死亡在 IBD 中内源性代谢途径的具体机制是什么？如何控制铁摄入的剂量问题？ROS 在大量细胞中广泛存在，如何特异性地进行干预？除了肠上皮细胞外，肠道免疫细胞是否也会发生铁死亡？目前，关于 IBD 的药物治疗主要集中在免疫抑制，这并不能彻底解决肠炎的发生，因此,进一步深入研究并阐明铁死亡的具体机制和调控因素有望为 IBD 的治疗靶点提供新的思路。

作者贡献：蒲瑜负责文章的构思和设计、文献收集与整理、撰写论文；张吉翔负责论文修订；董卫国负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参 考 文 献

[1]　de Souza H S, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(1): 13-27.DOI:10.1038/nrgastro.2015.186.

[2] Yu H, Guo P, Xie X, et al. Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumourous diseases [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(4): 648-657.DOI:10.1111/jcmm.13008.
[3] Tsurusaki S, Tsuchiya Y, Koumura T, et al. Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(6): 449.DOI:10.1038/s41419-019-1678-y.
[4] Barrera G, Pizzimenti S, Ciamporcero E S, et al. Role of 4-hydroxynonenal-protein adducts in human diseases [J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 22(18): 1681-1702.DOI:10.1089/ars.2014.6166.
[5] Kagan V E, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis [J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 81-90.DOI:10.1038/nchembio.2238.
[6] Conrad M, Pratt D A. The chemical basis of ferroptosis [J]. Nat Chem Biol, 2019, 15(12): 1137-1147.DOI:10.1038/s41589-019-0408-1.
[7] El Hout M, Dos Santos L, Hamai A, et al. A promising new approach to cancer therapy: Targeting iron metabolism in cancer stem cells [J]. Semin Cancer Biol, 2018, 53: 125-138.DOI:10.1016/j.semcancer.2018.07.009.
[8] Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium Utilization by GPX4 Is Required to Prevent Hydroperoxide-Induced Ferroptosis [J]. Cell, 2018, 172(3): 409-422.e421.DOI:10.1016/j.cell.2017.11.048.
[9] Shimada K, Hayano M, Pagano N C, et al. Cell-Line Selectivity Improves the Predictive Power of Pharmacogenomic Analyses and Helps Identify NADPH as Biomarker for Ferroptosis Sensitivity [J]. Cell Chem Biol, 2016, 23(2): 225-235.DOI:10.1016/j.chembiol.2015.11.016.
[10] Ursini F, Maiorino M. Lipid peroxidation and ferroptosis: The role of GSH and GPx4 [J]. Free Radic Biol Med, 2020, 152: 175-185.DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027.
[11] Ji X, Qian J, Rahman S M J, et al. xCT (SLC7A11)-mediated metabolic reprogramming promotes non-small cell lung cancer progression [J]. Oncogene, 2018, 37(36): 5007-5019.DOI:10.1038/s41388-018-0307-z.
[12] Doll S, Proneth B, Tyurina Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition [J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 91-98.DOI:10.1038/nchembio.2239.
[13] Doll S, Freitas F P, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. Nature, 2019, 575(7784): 693-698.DOI:10.1038/s41586-019-1707-0.
[14] Yan H F, Zou T, Tuo Q Z, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 49.DOI:10.1038/s41392-020-00428-9.
[15] Plascencia-Villa G, Perry G. Implication of ferroptosis iron-dependent programmed cell death mechanism in neurodegeneration [J]. Alzheimer's & Dementia, 2020, 16(S3).DOI:10.1002/alz.043978.
[16] Kostic A D, Xavier R J, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead [J]. Gastroenterology, 2014, 146(6): 1489-1499.DOI:10.1053/j.gastro.2014.02.009.
[17] Xu M, Tao J, Yang Y, et al. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 86.DOI:10.1038/s41419-020-2299-1.
[18] Wang S, Liu W, Wang J, et al. Curculigoside inhibits ferroptosis in ulcerative colitis through the induction of GPX4 [J]. Life Sci, 2020, 259: 118356.DOI:10.1016/j.lfs.2020.118356.
[19] Chen Y, Zhang P, Chen W, et al. Ferroptosis mediated DSS-induced ulcerative colitis associated with Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Immunol Lett, 2020, 225: 9-15.DOI:10.1016/j.imlet.2020.06.005.
[20] Chen X, Comish P B, Tang D, et al. Characteristics and Biomarkers of Ferroptosis [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 637162.DOI:10.3389/fcell.2021.637162.
[21] Zhou W X, Wu X R, Bennett A E, et al. Endoscopic and histologic abnormalities of gastrointestinal tract in patients with hereditary hemochromatosis [J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(4): 336-342.DOI:10.1097/MCG.0b013e3182a9be10.
[22] Lee T W, Kolber M R, Fedorak R N, et al. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis [J]. J Crohns Colitis, 2012, 6(3): 267-275.DOI:10.1016/j.crohns.2011.09.010.
[23] Lee T, Clavel T, Smirnov K, et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and

metabolome in patients with IBD [J]. Gut, 2017, 66(5): 863-871.DOI:10.1136/gutjnl-2015-309940.

[24] Qi X, Zhang Y, Guo H, et al. Mechanism and intervention measures of iron side effects on the intestine [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(12): 2113-2125.DOI:10.1080/10408398.2019.1630599.

[25] Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, et al. Association between dietary iron and zinc intake and development of ulcerative colitis: A case-control study in Japan [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(10): 1703-1710.DOI:10.1111/jgh.14642.

[26] Yue S J, Qin Y F, Kang A, et al. Total Flavonoids of Glycyrrhiza uralensis Alleviates Irinotecan-Induced Colitis via Modification of Gut Microbiota and Fecal Metabolism [J]. Front Immunol, 2021, 12: 628358.DOI:10.3389/fimmu.2021.628358.

[27] Liu J, Sun L, Chen D, et al. Prdx6-induced inhibition of ferroptosis in epithelial cells contributes to liquiritin-exerted alleviation of colitis [J]. Food Funct, 2022.DOI:10.1039/d2fo00945e.

[28] Mayr L, Grabherr F, Schwarzler J, et al. Dietary lipids fuel GPX4-restricted enteritis resembling Crohn's disease [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1775.DOI:10.1038/s41467-020-15646-6.

[29] Grabherr F, Meyer M, Schmitz J J, et al. P085 Paneth cells translate dietary lipid exposure into gut inflammation [J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2022, 16(Supplement_1): i184-i185.DOI:10.1093/ecco-jcc/jjab232.214.

[30] Alim I, Caulfield J T, Chen Y, et al. Selenium Drives a Transcriptional Adaptive Program to Block Ferroptosis and Treat Stroke [J]. Cell, 2019, 177(5): 1262-1279 e1225.DOI:10.1016/j.cell.2019.03.032.

[31] Fan B Y, Pang Y L, Li W X, et al. Liproxstatin-1 is an effective inhibitor of oligodendrocyte ferroptosis induced by inhibition of glutathione peroxidase 4 [J]. Neural Regen Res, 2021, 16(3): 561-566.DOI:10.4103/1673-5374.293157.

[32] Li J, Tian X, Liu J, et al. Therapeutic material basis and underling mechanisms of Shaoyao Decoction-exerted alleviation effects of colitis based on GPX4-regulated ferroptosis in epithelial cells [J]. Chin Med, 2022, 17(1): 96.DOI:10.1186/s13020-022-00652-1.

[33] Ito M, Tanaka T, Nangaku M. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 as a treatment target of kidney diseases [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2020, 29(1): 128-135.DOI:10.1097/mnh.0000000000000556.

[34] Mei Y, Wang Z, Zhang Y, et al. FA-97, a New Synthetic Caffeic Acid Phenethyl Ester Derivative, Ameliorates DSS-Induced Colitis Against Oxidative Stress by Activating Nrf2/HO-1 Pathway [J]. Front Immunol, 2019, 10: 2969.DOI:10.3389/fimmu.2019.02969.

[35] Dong S, Lu Y, Peng G, et al. Furin inhibits epithelial cell injury and alleviates experimental colitis by activating the Nrf2-Gpx4 signaling pathway [J]. Dig Liver Dis, 2021, 53(10): 1276-1285.DOI:10.1016/j.dld.2021.02.011.

[36] Ahmed I, Manno F A M, Manno S H C, et al. Detection of lithium in breast milk and in situ elemental analysis of the mammary gland [J]. Biomed Opt Express, 2018, 9(9): 4184-4195.DOI:10.1364/boe.9.004184.

[37] Park E J, Park Y J, Lee S J, et al. Whole cigarette smoke condensates induce ferroptosis in human bronchial epithelial cells [J]. Toxicol Lett, 2019, 303: 55-66.DOI:10.1016/j.toxlet.2018.12.007.

[38] Chen J, Stark L A. Crosstalk between NF-κB and Nucleoli in the Regulation of Cellular Homeostasis [J]. Cells, 2018, 7(10).DOI:10.3390/cells7100157.

[39] Zhong W, Xia Z, Hinrichs D, et al. Hemin exerts multiple protective mechanisms and attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010, 50(2): 132-139.DOI:10.1097/MPG.0b013e3181c61591.

[40] Chen Y, Wang J, Li J, et al. Astragalus polysaccharide prevents ferroptosis in a murine model of experimental colitis and human Caco-2 cells via inhibiting NRF2/HO-1 pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 911: 174518.DOI:10.1016/j.ejphar.2021.174518.

[41] Chang L C, Chiang S K, Chen S E, et al. Heme oxygenase-1 mediates BAY 11-7085 induced ferroptosis [J]. Cancer Lett, 2018, 416: 124-137.DOI:10.1016/j.canlet.2017.12.025.

[42] Adedoyin O, Boddu R, Traylor A, et al. Heme oxygenase-1 mitigates ferroptosis in renal proximal tubule cells [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 314(5): F702-F714.DOI:10.1152/ajprenal.00044.2017.

[43] Miotto G, Rossetto M, Di Paolo M L, et al. Insight into the mechanism of ferroptosis inhibition by ferrostatin-1 [J]. Redox Biol, 2020, 28: 101328.DOI:10.1016/j.redox.2019.101328.

[44] Saito R, Nakauchi H, Watanabe S. Serine/threonine kinase, Melk, regulates proliferation and glial differentiation of retinal progenitor cells [J]. Cancer Sci, 2012, 103(1): 42-49.DOI:10.1111/j.1349-7006.2011.02104.x.

[45] Tang B, Zhu J, Fang S, et al. Pharmacological inhibition of MELK restricts ferroptosis and the inflammatory response in colitis and colitis-propelled carcinogenesis [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 172: 312-329.DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.012.

[46] Patterson E, Wall R, Fitzgerald G F, et al. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids [J]. J Nutr Metab, 2012, 2012: 539426.DOI:10.1155/2012/539426.

[47] Hull M A, Sprange K, Hepburn T, et al. Eicosapentaenoic acid and aspirin, alone and in combination, for the prevention of colorectal adenomas (seAFOod Polyp Prevention trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2 × 2 factorial trial [J]. Lancet, 2018, 392(10164): 2583-2594.DOI:10.1016/s0140-6736(18)31775-6.

[48] Magtanong L, Ko P J, To M, et al. Exogenous Monounsaturated Fatty Acids Promote a Ferroptosis-Resistant Cell State [J]. Cell Chem Biol, 2019, 26(3): 420-432 e429.DOI:10.1016/j.chembiol.2018.11.016.

[49] Farsi F, Ebrahimi-Daryani N, Golab F, et al. A randomized controlled trial on the coloprotective effect of coenzyme Q10 on immune-inflammatory cytokines, oxidative status, antimicrobial peptides, and microRNA-146a expression in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis [J]. Eur J Nutr, 2021, 60(6): 3397-3410.DOI:10.1007/s00394-021-02514-2.